

JP8092193

Publication Title:

THIOL PROTEASE INHIBITOR, BONE RESORPTION INHIBITOR AND
PEPTIDE DERIVATIVE

Abstract:

Abstract of JP8092193

PURPOSE: To provide the inhibitor exhibiting strong reversible inhibition action on thiol proteases such as cathepsin B, cathepsin L, carpine and papain and having bone resorption inhibiting action effective for osteoporosis, etc. CONSTITUTION: This inhibitor contains a peptide derivative of formula I [R<1> is a 1-6C alkyl substituted with a (substituted)3-6C cycloalkyl or a (substituted) aralkyl; R<2> is H, a 1-6C alkyl, a halogen, etc.; R<3> is a 1-6C alkyl or a (substituted)7-14C aralkyl; X is O, R<4> ON (R<4> is H, a 1-6C alkyl, etc.), etc.; Y is H or a 1-6C alkyl] as an active component. An example of the derivative is (2S)-2-[(S)-benzyloxycarbonylamino-3-phenylpropionylamino]-3-phenyl-1-propanal. The derivative can be produced by oxidizing an aminoalcohol of formula II and reacting the resultant carbonyl compound with an amino acid derivative of formula III in the presence of a condensing agent. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

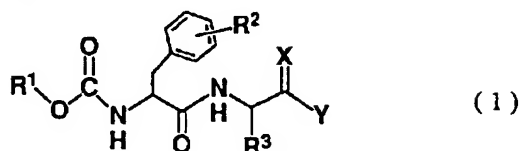
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(11)特許出願公開番号

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】

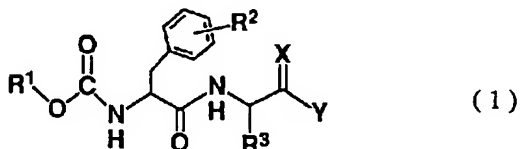


〔式中、 R^1 は置換基を有してもよい $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキルオキシ基を表わし、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 X は酸素原子、 $R^4 ON$ または $R^4 (R^5) NN$ (R^4 および R^5 は独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基、 $C_2 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基または $C_1 \sim C_4$ のアシル基を表わす。)を表わし、 Y は水素原子または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わす。〕で表わされるペプチド誘導体を有効成分とする、チオールプロテアーゼ阻害剤。

【請求項2】 X が酸素原子を表わし、 Y が水素原子を表わす、請求項1記載のチオールプロテアーゼ阻害剤。

【請求項3】 下記一般式(1)

【化2】

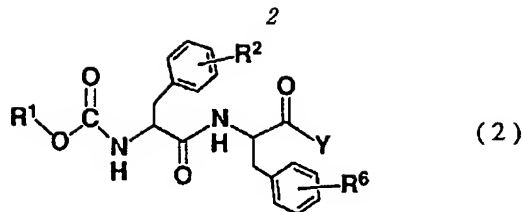


〔式中、 R^1 は置換基を有してもよい $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキルオキシ基を表わし、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 X は酸素原子、 $R^4 ON$ または $R^4 (R^5) NN$ (R^4 および R^5 は独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基、 $C_2 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基または $C_1 \sim C_4$ のアシル基を表わす。)を表わし、 Y は水素原子または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わす。〕で表わされるペプチド誘導体を有効成分とする、骨吸収阻害剤。

【請求項4】 X が酸素原子を表わし、 Y が水素原子を表わす、請求項3記載の骨吸収阻害剤。

【請求項5】 下記一般式(2)

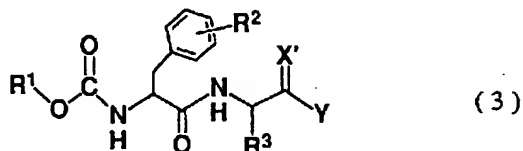
【化3】



〔式中、 R^1 は置換基を有してもよい $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 R^2 および R^6 は独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキルオキシ基を表わし、 Y は水素原子または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わす。ただし、 Y が水素原子のときは、 R^6 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキルオキシ基を表わす。〕で表わされるペプチド誘導体。

【請求項6】 下記一般式(3)

【化4】



〔式中、 R^1 は置換基を有してもよい $C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキルオキシ基を表わし、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基または置換基を有してもよい $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基を表わし、 X' は $R^4 ON$ または $R^4 (R^5) NN$ (R^4 および R^5 は独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_7 \sim C_{14}$ のアラルキル基、 $C_2 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基または $C_1 \sim C_4$ のアシル基を表わす。)を表わし、 Y は水素原子または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わす。〕で表わされるペプチド誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はカテプシンB、カテプシンL、カルパインおよびババインなどのチオールプロテアーゼに対して強い阻害作用を示し、骨吸収を阻害するペプチド誘導体およびその用途に関する。

【0002】

【従来技術】チオールプロテアーゼとして、ババイン、カルパイン、カテプシンB、カテプシンL等が知られている。最近、チオールプロテアーゼの異常な活性化による様々な疾患、例えば筋ジストロフィー、筋萎縮症、虚血性疾患(心筋梗塞、脳梗塞)、アルツハイマー病、白内障、種々の炎症性疾患、アレルギー性疾患、劇症肝

3

炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症などが報告されている。このような疾患に対し、チオールプロテアーゼ阻害剤が有効であることが明らかにされている。しかしながら、既知の阻害剤として、クロロメチルケトン誘導体 (Journal of Biochemistry 1986, 99, 173.) アシルオキシメチルケトン誘導体 (Biochemistry 1991, 30, 4678.)、ジアゾメチルケトン誘導体 (Biochemical and Biophysical Communications 1981, 101, 454.)、エポキシコハク酸誘導体 (Agricultural and Biological Chemistry 1978, 42, 529. The Journal of Antibiotics 1989, 42, 1362.) 等が報告されているが、これらの酵素阻害作用は不可逆的な反応によるものであり、標的酵素以外の生体構成成分に対して非特異的に反応しやすいため、副作用の発現が否めない。一方、可逆的な反応によって阻害作用を示すペプチジルアルデヒド (The Journal of Antibiotics 1969, 22, 183. Journal of Enzyme Inhibition 1990, 3, 195.) が報告されているが、いずれもN末端側にロイシン骨格を有するものであって、N末端側にフェニルアラニン骨格を有する本発明の化合物がそのような作用を示すことは開示されておらず、また骨吸収を阻害することについては一切記載がない。なお、本発明に係る一部の化合物がWO92/14696公報に記載されているが、抗ウイルス作用が開示されているのみであり、チオールプロテアーゼ阻害作用については記載されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、可逆的かつ強い阻害作用を示すチオールプロテアーゼ阻害剤および優れた阻害作用を有する骨吸収阻害剤、ならびにこのような作用を有する新規ペプチド誘導体を提供することを目的とする。

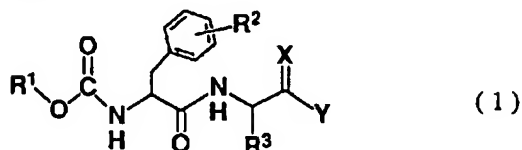
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は鋭意検討した結果、特定のペプチド誘導体が強いチオールプロテアーゼ阻害作用および骨吸収阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は下記一般式(1)

【0006】

【化5】



【0007】【式中、R¹は置換基を有してもよいC₃～C₆のシクロアルキル基で置換されたC₁～C₆のアルキル基または置換基を有してもよいC₇～C₁₄のアラルキル基を表わし、R²は水素原子、C₁～C₆のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁～C₆のアルコキシ基またはC₇～C₁₄のアラルキルオキシ基を表わ

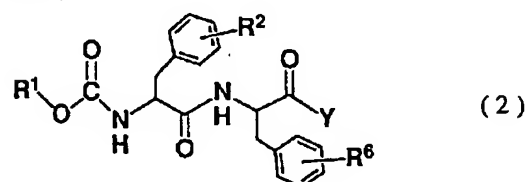
4

し、R³はC₁～C₆のアルキル基または置換基を有してもよいC₇～C₁₄のアラルキル基を表わし、Xは酸素原子、R⁴ONまたはR⁴(R⁵)NN(R⁴およびR⁵は独立に水素原子、C₁～C₆のアルキル基、C₇～C₁₄のアラルキル基、C₂～C₆のアルコキシカルボニル基またはC₁～C₄のアシル基を表わす。)を表わし、Yは水素原子またはC₁～C₆のアルキル基を表わす。】で表わされるペプチド誘導体を有効成分とする、チオールプロテアーゼ阻害剤および骨吸収阻害剤に関する。

10 【0008】また本発明は、下記一般式(2)

【0009】

【化6】

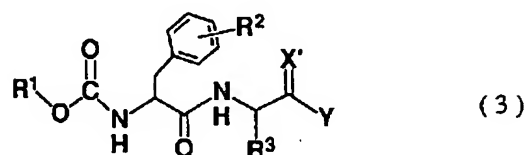


20 【0010】【式中、R¹は置換基を有してもよいC₃～C₆のシクロアルキル基で置換されたC₁～C₆のアルキル基または置換基を有してもよいC₇～C₁₄のアラルキル基を表わし、R²およびR⁶は独立に水素原子、C₁～C₆のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁～C₆のアルコキシ基またはC₇～C₁₄のアラルキルオキシ基を表わし、Yは水素原子またはC₁～C₆のアルキル基を表わす。ただし、Yが水素原子のときは、R⁶はC₁～C₆のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁～C₆のアルコキシ基またはC₇～C₁₄のアラルキルオキシ基を表わす。】で表わされるペプチド誘導体に関する。

30 【0011】さらに本発明は、下記一般式(3)

【0012】

【化7】



40 【0013】【式中、R¹は置換基を有してもよいC₃～C₆のシクロアルキル基で置換されたC₁～C₆のアルキル基または置換基を有してもよいC₇～C₁₄のアラルキル基を表わし、R²は水素原子、C₁～C₆のアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁～C₆のアルコキシ基またはC₇～C₁₄のアラルキルオキシ基を表わし、R³はC₁～C₆のアルキル基または置換基を有してもよいC₇～C₁₄のアラルキル基を表わし、X'はR⁴ONまたはR⁴(R⁵)NN(R⁴およびR⁵は独立に水素原子、C₁～C₆のアルキル基、C₇～C₁₄のアラルキル基、C₂～C₆のアルコキシカルボニル基またはC₁～C₄のアシル基を表わす。)を表わし、Yは水素原子または

C₁~C₆のアルキル基を表わす。]で表わされるペプチド誘導体にも関する。

【0014】上記一般式(1)、(2)、(3)において、C₁~C₆のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。C₃~C₆のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。C₇~C₁₄のアラルキル基としてはベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-(1-ナフチル)エチル基、1-(2-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、ピフェニルメチル基、ピフェニルエチル基等が挙げられる。C₁~C₆のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。C₂~C₆のアルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基が挙げられる。C₁~C₄のアシル基としてはホルミル基、アセチル基、ピロピオニル基、ブチリル基が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が

挙げられる。

表1. ペプチド誘導体

| R ¹ | R ² | R ³ | X | Y |
|----------------|----------------|----------------|---|----|
| ベンジル | H | ベンジル | O | H |
| ベンジル | H | 4-メチルベンジル | O | H |
| ベンジル | H | 2-クロロベンジル | O | Et |
| 4-メチルベンジル | H | 4-フルオロベンジル | O | H |
| ベンジル | H | 4-ヒドロキシベンジル | O | H |
| ベンジル | H | 4-メトキシベンジル | O | H |
| ベンジル | H | 4-ブトキシベンジル | O | H |
| ベンジル | H | 4-ベンジルオキシベンジル | O | H |
| ベンジル | H | メチル | O | Bu |
| ベンジル | H | プロピル | O | H |
| ベンジル | H | イソブチル | O | H |
| ベンジル | H | ヘキシル | O | H |
| ベンジル | 3-Me | ベンジル | O | H |
| 4-メチルベンジル | 4-OH | ベンジル | O | H |
| ベンジル | 2-F | ベンジル | O | H |

【0015】さらに上記の定義中、シクロアルキル基上の置換基またはアラルキル基のアリール環上の置換基としては、水素原子以外の上記R²で定義される置換基を挙げることができる。

【0016】本発明において、チオールプロテアーゼ阻害剤および骨吸収阻害剤としては、上記一般式(1)で表わされる化合物のうち、Xが酸素原子を表わし、Yが水素原子を表わすものが、阻害活性が高い点で好ましい。

【0017】本発明の一般式(1)で表わされるペプチド誘導体のうち、薬学的に許容される塩を形成するものについてはそれらの塩も本発明に包含される。酸性基が存在する場合には、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、またはアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を形成することができ、塩基性基が存在する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはベンゼンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩等の有機酸塩を形成することが

【0018】本発明の一般式(1)で表わされるペプチド誘導体の置換基にC=N二重結合が存在する場合、その立体化学については(E)体、(Z)体、あるいは(E, Z)体のいずれもが含まれる。また、不斉炭素の立体化学については、それぞれ独立して(R)体、(S)体、あるいは(R, S)体をとることができる。

【0019】本発明に係る化合物の例示として、下記のペプチド誘導体が挙げられる。

【0020】

【表1】

(5)

特開平8-92193

| 7 | | | | 8 |
|------------|------|---------------|---|----|
| ベンジル | 3-Me | 4-メチルベンジル | O | Pr |
| ベンジル | 4-OH | 4-フルオロベンジル | O | H |
| 3-クロロベンジル | 3-F | 4-ヒドロキシベンジル | O | H |
| ベンジル | 4-Me | 4-メトキシベンジル | O | H |
| ベンジル | 3-OH | 3-ベンジルオキシベンジル | O | H |
| ベンジル | 4-Cl | プロピル | O | Me |
| 4-メトキシベンジル | 3-Me | イソブチル | O | H |

【0021】

* * 【表2】

表2. ペプチド誘導体 (つづき)

| R ¹ | R ² | R ³ | X | Y |
|----------------|----------------|----------------|---|------|
| シクロヘキシルメチル | H | ベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-メチルベンジル | O | Me |
| シクロヘキシルメチル | H | 2-クロロベンジル | O | H |
| シクロペンチルメチル | H | 4-フルオロベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-ヒドロキシベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-メトキシベンジル | O | H |
| シクロプロピルメチル | H | 3-ブトキシベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-ベンジルオキシベンジル | O | H |
| シクロプロピルメチル | H | メチル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | H | プロピル | O | Pr |
| シクロペンチルメチル | H | イソブチル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | H | ヘキシル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | ベンジル | O | H |
| シクロペンチルメチル | 4-OH | ベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | 2-F | ベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | 4-メチルベンジル | O | H |
| シクロプロピルメチル | 3-OH | 4-フルオロベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-F | 4-ヒドロキシベンジル | O | ヘキシル |
| シクロプロピルメチル | 4-Me | 4-メトキシベンジル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | 4-OH | 4-ベンジルオキシベンジル | O | H |
| シクロペンチルメチル | 4-Cl | プロピル | O | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | イソブチル | O | H |

【0022】

【表3】

表3. ペプチド誘導体 (つづき)

| R ¹ | R ² | R ³ | X | Y |
|----------------|----------------|----------------|------|----|
| ベンジル | H | ベンジル | NOH | H |
| ベンジル | H | ベンジル | NOAc | H |
| ベンジル | H | ベンジル | NOMe | H |
| 4-メトキシベンジル | H | 4-フルオロベンジル | NOH | Me |
| ベンジル | H | 4-ヒドロキシベンジル | NOH | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-メトキシベンジル | NOBu | H |
| ベンジル | H | 3-ブトキシベンジル | NOH | H |
| シクロペンチルメチル | H | 4-ベンジルオキシベンジル | NOAc | Et |
| ベンジル | H | メチル | NOH | H |

| 9 | | | | 10 |
|--|------|---|------|----|
| シクロ ^o ロビ ^o ルメチル | H | プロ ^o ル | NOAc | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | H | イソ ^o チ ^o ル | NOMe | Bu |
| 3-フルオロベン ^o ジ ^o ル | H | ヘキ ^o シ ^o ル | NOH | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 3-Me | ベン ^o ジ ^o ル | NOH | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 4-OH | ベン ^o ジ ^o ル | NOBu | H |
| シクロヘキシルメチル | 2-Cl | ベン ^o ジ ^o ル | NOH | Pr |
| ベン ^o ジ ^o ル | 3-Me | 4-メチルベン ^o ジ ^o ル | NOAc | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 4-OH | 2-クロロベン ^o ジ ^o ル | NOH | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 3-F | 4-ヒドロキシベン ^o ジ ^o ル | NOAc | H |
| シクロペンチルメチル | 4-Me | 4-メトキシベン ^o ジ ^o ル | NOMe | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 3-OH | 4-ベン ^o ジ ^o ルオキシベン ^o ジ ^o ル | NOH | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 4-Cl | プロ ^o ル | NOH | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | イソ ^o チ ^o ル | NOBu | Me |

【0023】

* * 【表4】

表4. ペプチド誘導体 (つづき)

| R ¹ | R ² | R ³ | X | Y |
|--|----------------|---|-----------|------|
| ベン ^o ジ ^o ル | H | ベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOEt | H |
| シクロヘキシルメチル | H | ベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOMe | H |
| 4-メチルベン ^o ジ ^o ル | H | 2-クロロベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOPr | H |
| シクロペンチルメチル | H | 4-フルオロベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOBu | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-ヒドロキシベン ^o ジ ^o ル | NNMeCOOEt | H |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-メトキシベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOEt | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | H | 3-フトリキベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOMe | Me |
| シクロヘキシルメチル | H | 4-ベン ^o ジ ^o ルオキシベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOPr | H |
| シクロ ^o ロビ ^o ルメチル | H | メチル | NNHCOOBu | Bu |
| シクロヘキシルメチル | H | プロ ^o ル | NNMeCOOEt | H |
| シクロペンチルメチル | H | イソ ^o チ ^o ル | NNHCOOEt | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | H | ヘキ ^o シ ^o ル | NNHCOOMe | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | ベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOPr | i-Pr |
| 3-フルオロベン ^o ジ ^o ル | 4-OH | ベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOBu | H |
| シクロヘキシルメチル | 2-F | ベン ^o ジ ^o ル | NNMeCOOEt | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | 4-メチルベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOEt | H |
| シクロ ^o ロビ ^o ルメチル | 3-OH | 4-フルオロベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOMe | Et |
| ベン ^o ジ ^o ル | 3-F | 4-ヒドロキシベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOPr | H |
| シクロ ^o ロビ ^o ルメチル | 4-Me | 4-メトキシベン ^o ジ ^o ル | NNHCOOBu | H |
| ベン ^o ジ ^o ル | 4-OH | 4-ベン ^o ジ ^o ルオキシベン ^o ジ ^o ル | NNMeCOOEt | H |
| シクロペンチルメチル | 4-Cl | プロ ^o ル | NNHCOOMe | H |
| シクロヘキシルメチル | 3-Me | イソ ^o チ ^o ル | NNHCOOPr | H |

【0024】本発明化合物の製造法を以下に説明する。
上記のペプチド誘導体は、例えば次の様な方法で製造できる。

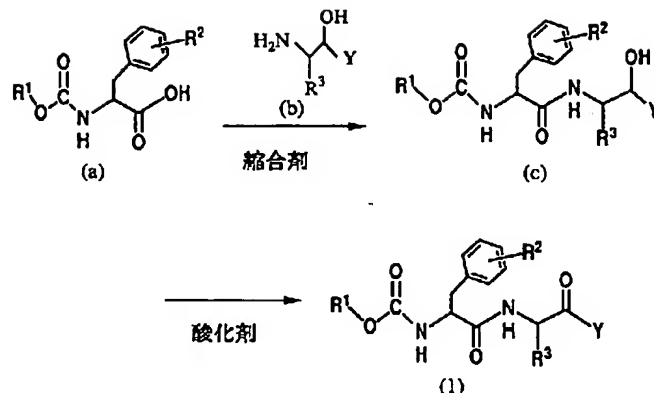
【0025】(A法)

【0026】

【化8】

11

12



【0027】(本反応式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y は前述と同じ意味を表わす。)

【0028】縮合剤の存在下、アミノ酸誘導体(a)とアミノアルコール化合物(b)から得た(c)の化合物に酸化剤を作用させることにより、一般式(1)で表わされる本発明の化合物を製造することができる。

【0029】[B法]

【0030】

【化9】



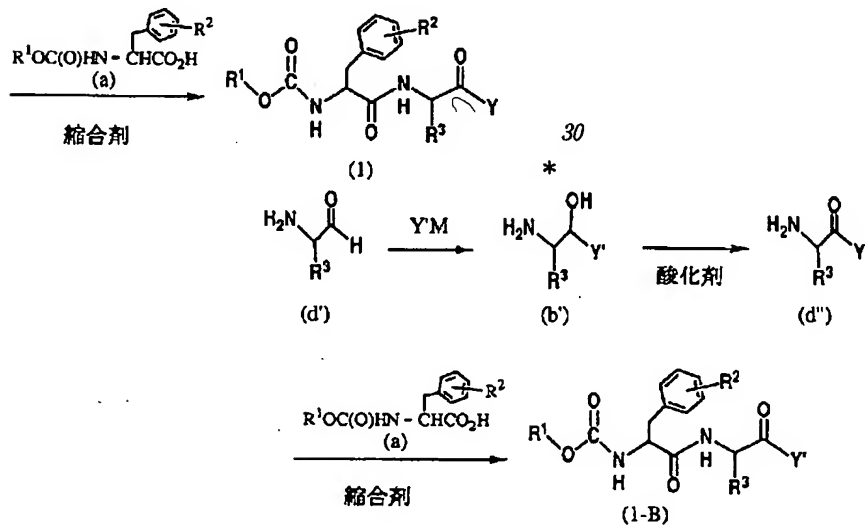
*【0031】(本反応式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y は前述と同じ意味を表わす。)

【0032】アミノアルコール化合物(b)を酸化して得たカルボニル化合物(d)に縮合剤の存在下、アミノ酸誘導体(a)を反応させることにより一般式(1)の化合物が製造できる。

【0033】[C法]

【0034】

20 【化10】



【0035】(本反応式において、 R^1 、 R^2 および R^3 は前述と同じ意味を表わし、 Y' は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表わし、 M はリチウム、臭化マグネシウム等の金属または金属塩を表わす。)

【0036】ホルミル基を有する化合物(d')に $Y'M$ を反応させて得たアルコール化合物(b')を酸化することによりカルボニル化合物(d'')が得られる。縮

合剤の存在下、カルボニル化合物(d'')にアミノ酸誘導体(a)を反応させることにより、ペプチド誘導体(1-B)が製造できる。

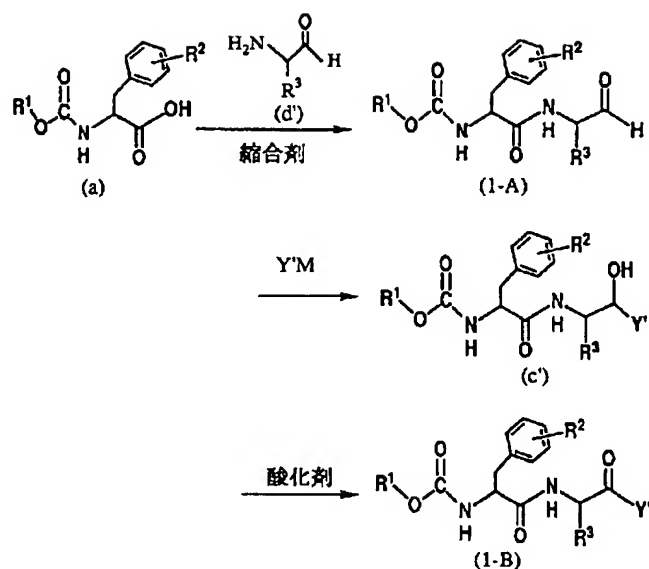
【0037】[D法]

【0038】

【化11】

13

14



【0039】(本反応式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y' およびMは前述と同じ意味を表わす。)

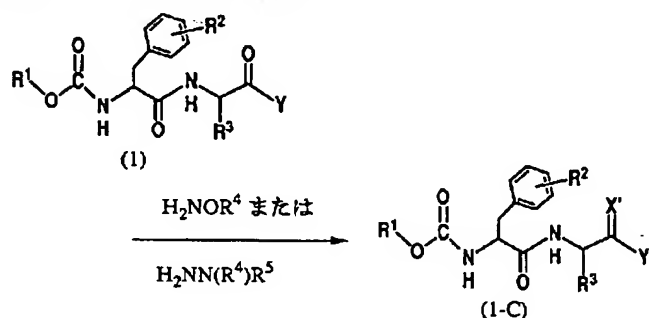
【0040】縮合剤の存在下、アミノ酸誘導体 (a) にホルミル化合物 (d') を反応させて得た (1-A) に $Y'M$ (Y' およびMは前述と同じ意味を表わす。) を反応させ、アルコール化合物 (c') とした後、これを*

*酸化することにより、ペプチド誘導体 (1-B) が製造できる。

【0041】[E法]

【0042】

【化12】



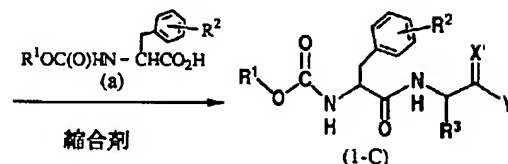
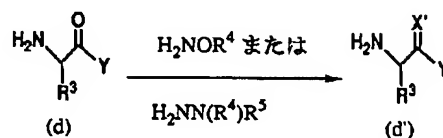
【0043】(本反応式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびYは前述と同じ意味を表わし、 X' は R^4ON または $R^5(R^5)NN$ を表わす。)

【0044】一般式 (1) で表わされる化合物に H_2NOR^4 または $H_2NN(R^4)R^5$ (R^4 または R^5 は前述と同じ意味を表わす。) で表わされるアミン化合物を反応させることにより、ペプチド誘導体 (1-C) が製造できる。

【0045】[F法]

【0046】

【化13】



【0047】(本反応式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X' およびYは前述と同じ意味を表わす。)

【0048】カルボニル化合物 (d) に H_2NOR^4 または $H_2NN(R^4)R^5$ (R^4 または R^5 は前述と同じ意味を表わす。) で表わされるアミン化合物を反応させることにより (d') とした後、縮合剤の存在下、アミノ酸

誘導体 (a) を反応させることにより、ペプチド誘導体 (1-C) の化合物が製造できる。

【0049】上記の製造法における縮合剤としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-カルボニルイミダゾール、あるいは、トリエチルアミン、ピリジン等のアミンの存在下でのクロロギ酸イソブチル、ジフェニルホスホリルアジド等が好適な試薬として挙げることができる。また、酸化剤としては水酸基をカルボニル基に酸化することができる既知の試薬を用いることができ、ピリジンサルファートリオキシド、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロメート、DMSO-塩化オキザリル、あるいはDMSO-無水酢酸等がより好ましい。本発明の化合物を製造する際には溶媒を用いるのが好ましく、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒類等のほか、反応に関与しないあらゆる溶媒が使用できる。反応温度は約-78~200℃が好ましい。

【0050】本発明に係る化合物は、経口または非経口的に投与することができる。その投与剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、カプセル剤錠剤、丸剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤などを例示することができる。これらは、患者の症状、年齢、および治療の目的に応じて常用の賦形剤 (例えばデンプン、乳糖、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸、マンニトール等)、結合剤 (例えばヒドロキシプロピルセル* 30

* ロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤 (例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等)、崩壊剤 (例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等) コーティング剤 (例えばヒドロキシエチルセルロース)、矯味剤、溶解剤、ないし溶解補助剤 (例えば注射用蒸留水、生理食塩水プロピレングリコール等)、懸濁剤 (例えばポリソルベート80等の界面活性剤)、pH調整剤 (例えば有機酸またはその金属塩等)、水性ないし油性の溶解補助剤 (例えばアルコール、脂肪酸エステル類等)、粘着剤 (例えばカルボキシビニルポリマー、多糖類等) 乳化剤 (例えば界面活性剤等)、安定化剤等を用い、通常の製造法 (例えば第12改正日本薬局方に規定する方法) を用いて製造することができる。さらに、公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。

【0051】本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1~1000mgであり、これを1日2~3回に分けて投与することが好ましい。この投与量は、患者の年齢、体重および症状によって増減することができる。

【0052】以下、本発明を参考例、合成例、試験例によりさらに詳しく説明する。ただし、本発明はそれらに限定されるものではない。

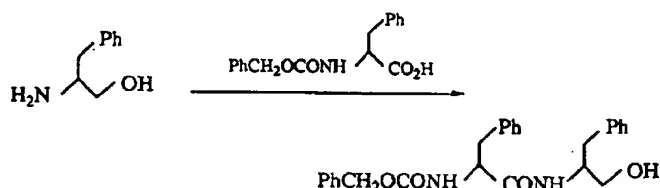
【0053】

【実施例】

参考例1. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノール

【0054】

【化14】



【0055】アルゴン雰囲気下、(S)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (0.106 g, 0.70 mmol) と (L)-N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン (0.210 g, 0.70 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.198 g, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下した。室温で18時間攪拌し、溶媒を留去した後、酢酸エチルに溶かし不溶物を濾過し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4:1) で単離精製し、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノール (0.1

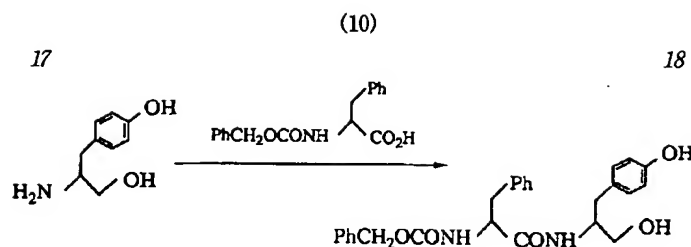
04 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.93 (brs, 1H), 2.69 (dd, J=7.2, 13.7Hz, 1H), 2.75 (dd, J=7.7, 13.7Hz, 1H), 2.96 (dd, J=8.1, 13.6Hz, 1H), 3.04-3.14 (brm, 1H), 3.34-3.46 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.30 (brs, 1H), 5.80 (brd, 1H), 7.06-7.40 (m, 15H)。

【0056】参考例2. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシ)フェニル-1-プロパノール

【0057】

【化15】



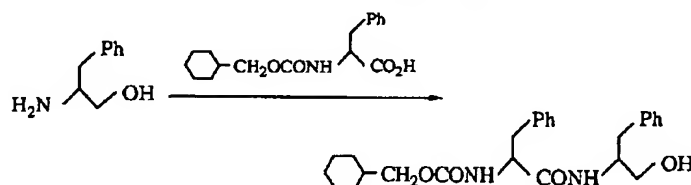
【0058】(S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ)フェニル-1-プロパノール (0.222 g, 1.3 mmol)、(L)-N-ベンジルオキシカルボニルフェニルアラニン (0.397 g, 1.3 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.375 g, 1.8 mmol) を用いて参考例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシ)フェニル-1-プロパノール (0.196 g) を得た。

*¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 2.65-2.90(m, 2H), 2.95-3.45(m, 2H), 3.42(m, 2H), 4.06-3.90(m, 1H), 4.30-4.46(m, 1H), 5.00(s, 1H), 5.98-6.12(m, 1H), 6.76(d, J=8.4Hz, 2H), 6.88(m, 1H), 7.00(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15-7.50(m, 10H), 8.57(s, 1H).

【0059】参考例3. (2S)-2-((S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノール

【0060】

*【化16】



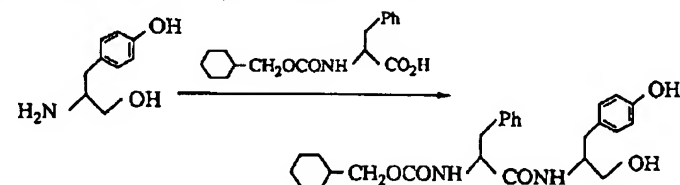
【0061】(S)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (1.000 g, 6.6 mmol)、(L)-N-シクロヘキシルメトキシカルボニルフェニルアラニン (2.013 g, 6.6 mmol) およびジシクロヘキシルカルボジイミド (1.869 g, 9.1 mmol) を用いて参考例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノール (1.015 g) を得た。

※(m, 1H), 2.76(m, 2H), 2.87-3.15(m, 2H), 3.30-3.55(m, 2H), 3.86(d, J=6.3Hz, 2H), 3.98-4.18(m, 1H), 4.30(m, 1H), 5.20(m, 1H), 5.95(s, 1H), 7.00-7.40(m, 10H).

【0062】参考例4. (2S)-2-((S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール

【0063】

¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 0.80-0.84(m, 11H), 2.15 ※【化17】



【0064】(S)-2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール (0.383 g, 2.3 mmol)、(L)-N-シクロヘキシルメトキシカルボニルフェニルアラニン (0.697 g, 2.3 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.709 g, 3.4 mmol) を用いて参考例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール (0.621 g) を得た。

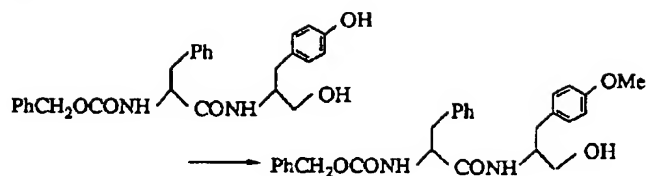
2.75(m, 2H), 2.86-3.15(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.90-4.10(m, 1H), 4.25-4.45(m, 1H), 5.80(m, 1H), 6.73(d, J=8.3Hz, 2H), 6.92(m, 1H), 7.01(d, J=8.3Hz, 2H), 7.13-7.35(m, 5H), 8.60(brs, 1H).

【0065】参考例5. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール

【0066】

【化18】

¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 0.90-1.85(m, 11H), 2.65-



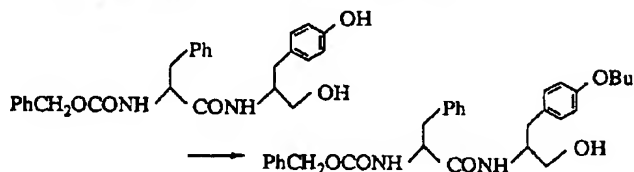
【0067】参考例2の化合物(0.080g, 0.18 mmol)のアセトン(1.0ml)溶液に炭酸カリウム(0.025g 0.18 mmol)とヨウ化メチル(0.013ml 0.21 mmol)を加え、60℃で27時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(2:1))で単離精製し、(2S)-2-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール(0.030g)を得た。

*¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 2.74(d, J=7.6Hz, 2H), 3.02(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.90-4.10(m, 1H), 4.30-4.50(m, 1H), 5.60(s, 2H), 5.73-5.90(m, 1H), 6.65-6.86(m, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 2H), 7.10(d, J=8.6Hz, 2H), 7.15-7.42(m, 10H).

【0068】参考例6. (2S)-2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-ブトキシフェニル)-1-プロパノール

【0069】

【化19】



【0070】参考例2の化合物(0.080g, 0.18 mmol)およびヨウ化ブチル(0.024ml, 0.21 mmol)を用いて参考例5と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-ブトキシフェニル)-1-プロパノール(0.049g)を得た。

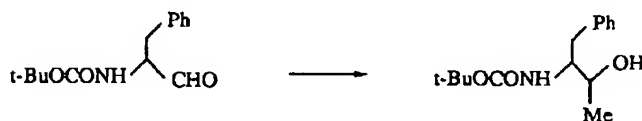
¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 0.96(t, J=7.3Hz, 3H), 1.48(m, 2H), 1.75(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.90-3.10(m, 2H) ※

※H), 3.40(m, 2H), 3.89(t, J=6.5Hz, 2H), 3.95-4.10(m, 1H), 4.25-4.45(m, 1H), 5.07(s, 2H), 5.38(m, 1H), 5.90(m, 1H), 6.70(d, J=8.6Hz, 2H), 6.18(d, J=8.6Hz, 2H), 7.10-7.40(m, 10H).

【0071】参考例7-1. (3S)-3-(N-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-4-フェニル-2-ブタノール

【0072】

【化20】



【0073】アルゴン雰囲気下、(S)-2-(N-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニル-1-プロパノール(0.175g, 0.70 mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、メチル臭化マグネシウム-エチルエーテル(3.0M)溶液(0.7ml, 2.1 mmol)を-78℃で滴下した。-78℃から室温で93時間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、(3S)-3-(N-(1, 1-ジメチルエトキシカルボニル)アミノ)-4-フェニル-

2-ブタノール(0.190g)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 1.21(d, 3H), 1.40(s, 9H), 2.62-2.98(m, 2H), 3.53-4.00(m, 2H), 4.50-4.85(m, 1H), 7.05-7.40(m, 5H).

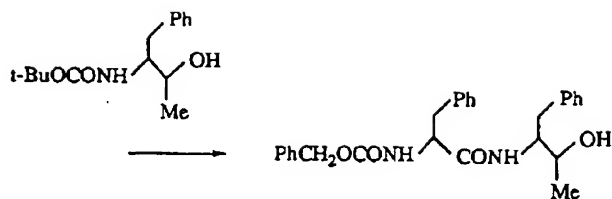
【0074】参考例7-2. (3S)-3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-フェニル-2-ブタノール)

【0075】

【化21】

21

22



【0076】(3S)-3-(N-(1,1-ジメチル
エトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル-2-プタ
ノール(0.144g, 0.5mmol)の1,4-ジオ
キサン(1ml)溶液に、塩酸の1,4-ジオキサン
(8.0M)溶液(0.9ml)を加えた。室温で30分
攪拌し、溶媒を留去し、(3S)-3-アミノ-4-フ
ェニル-2-プタノール塩酸塩(0.161g)を得
た。アルゴン雰囲気下にて、(3S)-3-アミノ-4
-フェニル-2-プタノール塩酸塩(0.161g, 0.
7mmol)、(L)-N-ベンジルオキシカルボニル
フェニルアラニン(0.274g, 0.9mmol)、トリ
エチルアミン(0.098ml, 0.7mmol)のテ
トラヒドロフラン(1.5ml)の溶液に、ジシクロヘ
キシルカルボジイミド(0.198g, 1.0mmol)の
テトラヒドロフラン(0.5ml)溶液を滴下した。
室温で37時間攪拌し、溶媒を留去した後、酢酸エチル*

*に溶かして不溶物を濾過し、溶媒を留去した。シリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=
2:1)で単離精製し、(3S)-3-(S)-ベン
ジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオ
ニルアミノ-4-フェニル-2-プタノール(0.08
5g)を得た。

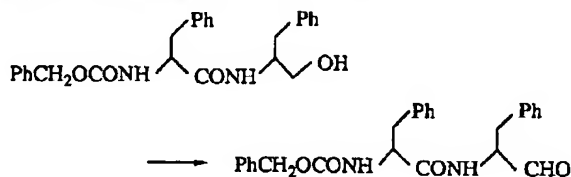
¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 0.94(d, J=6.4Hz, 2H), 2.7
8(m, 2H), 3.00(d, J=7.0Hz, 2H), 3.70(m, 1H), 3.94
(m, 1H), 4.35(m, 1H), 5.08(s, 2H), 5.14(m, 1H), 6.
03(m, 1H), 7.0-7.4(m, 15H).

MS (m/e): 447(M⁺+1).

【0077】合成例1. (2S)-2-(S)-ベン
ジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオ
ニルアミノ-3-フェニル-1-プロパナール

【0078】

【化22】



【0079】アルゴン雰囲気下、(2S)-2-
(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェ
ニルプロピオニルアミノ-3-フェニル-1-プロパ
ノール(0.216g, 0.5mmol)のジクロロメタ
ンとジメチルスルホキシド(1:1, 0.8ml)の溶
液にトリエチルアミン(0.2ml, 1.5mmol)を
加え、氷冷後、ピリジンスルホン酸錯体(0.239
g, 1.5mmol)のジクロロメタンとジメチルスル
ホキシド(1:1, 0.12ml)の溶液を加えた。反
応液を室温で40分間攪拌した後、氷水(16ml)を
加え、酢酸エチルで抽出し、クエン酸、水、重曹水で洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去
し、(2S)-2-(S)-ベンジルオキシカルボニル

※ルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-フ
ェニル-1-プロパナール(0.171g)を得た。

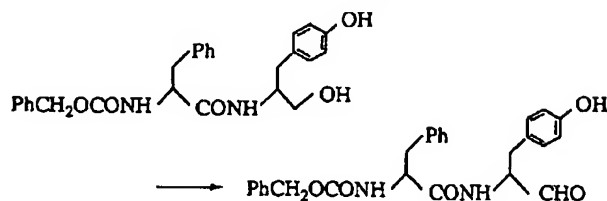
¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ 3.04(d, J=6.6Hz, 4H), 4.4
1(m, 1H), 4.58(m, 1H), 5.07(m, 2H), 5.13-5.35(br m,
1H), 6.20-6.40(br d, 1H), 6.90-7.45(m, 15H), 9.45
(s, 1H).

MS (m/e): 430(M⁺).

【0080】合成例2. (2S)-2-(S)-ベン
ジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオ
ニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プ
ロパナール

【0081】

【化23】



【0082】(2S)-2-(S)-ベンジルオキシ
カルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ
-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール

(0.190g, 0.42mmol)およびピリジンスル
ホン酸錯体(0.202g, 1.3mmol)を用いて合
成例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-

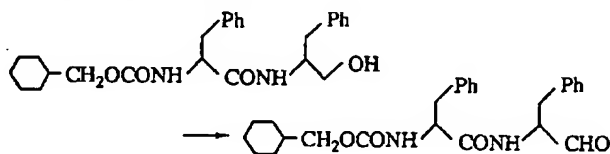
(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-ヒドロキシ)フェニル-1-プロパノール (0.131 g) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$: δ 2.97(d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.00-3.14(m, 2H), 4.42(m, 1H), 4.55(dd, $J=6.5\text{Hz}$, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 5.08(s, 2H), 5.25(m, 1H), 6.26(m, 1H), 6.68(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.40 *

*(m, 10H), 9.45(s, 1H).

MS (m/e): 446(M^+).

【0083】合成例3. (2S)-2-(S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール
【0084】
【化24】



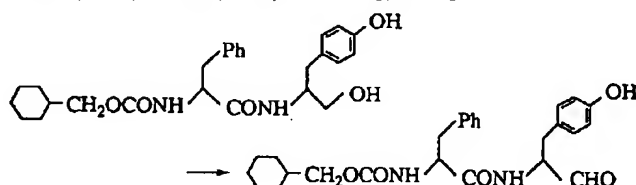
【0085】(2S)-2-(S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール (0.300 g, 0.68 mmol) およびピリジンスルホン酸錯体 (0.327 g, 2.1 mmol) を用いて合成例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-(S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-フェニル-1-プロパノール (0.311 g) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.92(m, 4H), 1.18(m, 6H), *

※ 1.57(m, 1H), 3.06(d, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 3.84(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.40(m, 1H), 4.59(m, 1H), 5.09(m, 1H), 6.30(m, 1H), 7.00-7.41(m, 10H), 9.46(s, 1H).

MS (m/e): 436(M^+).

【0086】合成例4. (2S)-2-(S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール
【0087】
【化25】



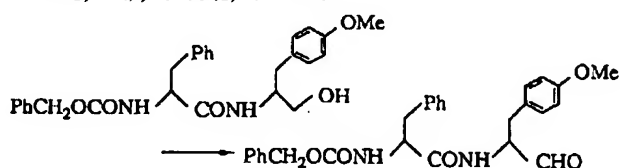
【0088】(2S)-2-(S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール (0.051 g, 0.11 mmol) およびピリジンスルホン酸錯体 (0.179 g, 1.10 mmol) を用いて合成例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-(S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール (0.066 g) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.19(m, 4H), 1.11-1.30(m, 6H), 1.57(m, 1H), 2.99(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.05(d, $J=$ ★40

★6.5Hz, 2H), 3.85(m, 2H), 4.34-4.46(m, 1H), 4.52-4.62(m, 1H), 5.14-5.28(m, 1H), 6.42(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.70(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.34(m, 5H), 9.45(s, 1H).

MS (m/e): 452(M^+).

【0089】合成例5. (2S)-2-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール
【0090】
【化26】



【0091】(2S)-2-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール (0.042 g, 0.09 mmol) およびピリジンス

ルホン酸錯体 (0.145 g, 0.27 mmol) を用いて合成例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ-3-(4-メトキシ)フ

25

エニル-1-プロパナール (0.045 g) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 2.98(m, 2H), 3.04(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.44(m, 1H), 4.54(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.36(m, 1H), 6.40(m, 1H), 6.77(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.94(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.42(m, 10H), 9.44(s, 1H).

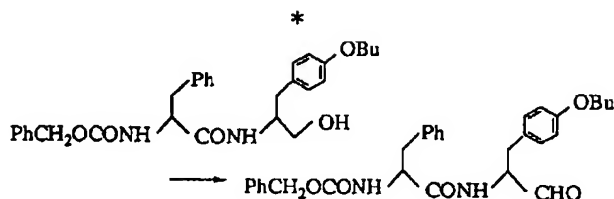
MS (m/e): 461($\text{M}^+ + 1$).

26

*【0092】合成例6. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ブトキシフェニル)-1-プロパナール

【0093】

【化27】



【0094】(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ブトキシフェニル)-1-プロパノール (0.017 g, 0.033 mmol) およびピリジンスルホン酸錯体 (0.107 g, 0.67 mmol) を用いて合成例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ブトキシフェニル)-1-プロパナール (0.023 g) を得た。

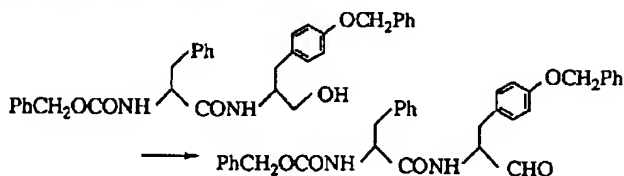
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.37(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.47(m, 2H), 1.74(m, 2H), 2.96-3.18(m, 4H), 3.89(t, $J=$ ※

※6.5Hz, 2H), 4.46(m, 1H), 4.53(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.54(br-d, 1H), 6.63(br-d, 1H), 6.76(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.94(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.09-7.38(m, 10H), 9.45(s, 1H).

【0095】合成例7. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-プロパナール

【0096】

【化28】



【0097】(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-プロパノール (0.041 g, 0.08 mmol)、ピリジンスルホン酸錯体 (0.121 g, 0.76 mmol) を用いて、合成例1と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-プロパナール (0.036 g) を得た。

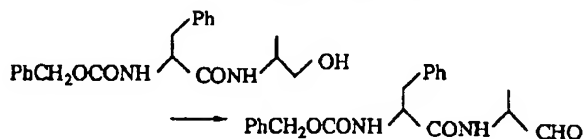
★ $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 3.06(m, 2H), 4.47(m, 2H), 5.01(s, 2H), 4.91-5.16(m, 1H), 6.19(m, 1H), 6.89(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.03(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14-7.50(m, 10H), 9.48(s, 1H).

MS (m/e): 536(M^+).

【0098】合成例8. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-1-プロパナール

【0099】

【化29】



【0100】(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-1-プロパノール (1.0 g, 2.80 mmol)、ピリジンスルホン酸錯体 (2.233 g, 14.0 mmol) を用いて、合成例1と同様の条件下で反応を行

い、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-1-プロパナール (0.473 g) を得た。

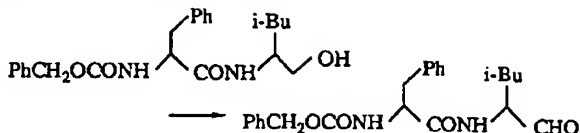
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.88(m, 3H), 3.04(dd, $J=7.32$, $J=13.73\text{Hz}$, 1H), 3.16(m, 1H), 4.36(m, 1H), 4.

27

46(m, 1H), 5.09(s, 2H), 5.32(m, 1H), 6.31(m, 1H), 7.16-7.40(m, 10H), 9.38(s, 1H).

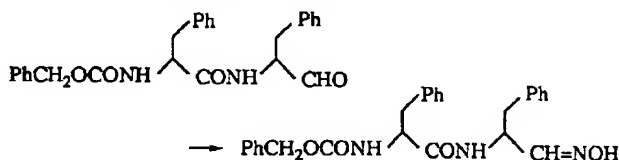
MS (m/e): 355(M⁺+1).

【0101】合成例9. (2S)-2-((S)-ベン*



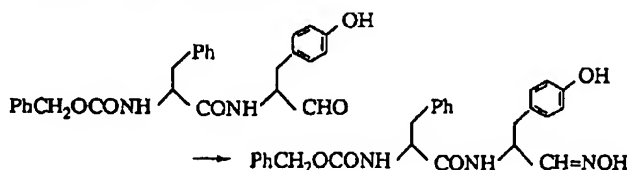
【0103】(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-メチル-1-ペンタノール (0.867 mmol, 2.20 mmol), ピリジンスルホン酸錯体 (1.787 g, 11.2 mmol) を用いて、合成例2と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-メチル-1-ペンタノール (0.898 g) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.89(d, J=5.7Hz, 3H), 0.90(d, J=5.5Hz, 3H), 1.27-1.41(m, 2H), 1.54-1.65(m, 20



【0106】合成例1の化合物 (0.040 g, 0.092 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、氷冷後、ヒドロキシアミン塩酸塩 (0.096 ml, 0.096 mmol) と炭酸水素ナトリウム (0.040 g) を加えた。反応液を室温で6時間攪拌した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニルプロパナールオキシム (0.030 g) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.96(brd, 2H), 3.06(brd, ★



【0109】合成例2の化合物 (0.040 g, 0.090 mmol) を用いて合成例10と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパナールオキシム (0.012 g) を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.78-3.13(m, 4H), 5.02(d,

28

* ジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-メチル-1-ペンタノール

【0102】

【化30】

10※1H), 3.06(dd, J=7.3Hz, J=13.8Hz, 1H), 3.15(dd, J=6.3Hz, J=13.8Hz, 1H), 4.38-4.52(m, 2H), 5.10(s, 2H), 5.35(br-d, 1H), 6.22(br-d, 1H), 7.16-7.39(m, 10H), 9.39(s, 1H).

MS (m/e): 397(M⁺+1).

【0104】合成例10. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニルプロパナールオキシム

【0105】

【化31】

★2H), 3.51(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.98(m, 1H), 5.04(s, 2H), 6.39(m, 1H), 7.12-7.37(m, 15H), 10.34(s, 1H).

MS (m/e): 445(M⁺).

【0107】合成例11. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパナールオキシム

【0108】

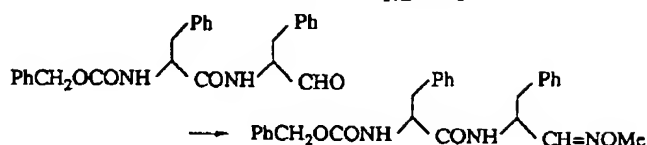
【化32】

J=12.5Hz, 1H), 5.07(d, J=12.5Hz, 1H), 6.11(brd, 1H), 6.73(d, J=8.5Hz, 2H), 6.96(d, J=8.5Hz, 2H), 7.09(brd, 1H), 7.12-7.40(m, 10H), 8.61(s, 1H), 10.29(brs, 1H).

MS (m/e): 462(M⁺+1).

【0110】合成例12. (2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオ

ニルアミノ)-3-フェニルプロパノールオキシム-O
-メチルエーテル * 【0111】
【化33】



【0112】合成例1の化合物(0.020g, 0.05
0mmol)およびメトキシアミン(0.0078m
l, 0.048mmol)を用いて合成例10と同様の
条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-ベンジ
ルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニル
アミノ)-3-フェニルプロパノールオキシム-O-メ
チルエーテル(0.009g)を得た。

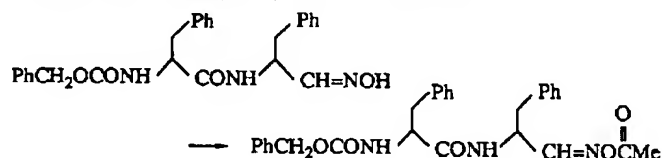
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.81-2.89(m, 2H), 2.96-3.
04(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.37(m, 1H), 4.73(m, 1H), ※

※5.09(s, 2H), 5.21-5.32(brd, 1H), 6.13-6.22(brd, 1
H), 7.05-7.39(m, 15H).

MS (m/e): 459(M⁺).

【0113】合成例13. (2S)-2-((S)-ベン
ジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオ
ニルアミノ)-3-フェニルプロパノールオキシム-O
-アセチル

【0114】
【化34】



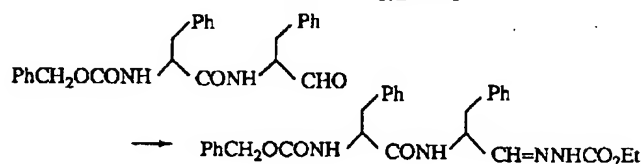
【0115】合成例10の化合物(0.025g, 0.0
56mmol)の塩化メチレン(1ml)溶液を氷冷し
た後、ピリジン(0.0068ml, 0.084mmol
l)と無水酢酸(0.0055ml, 0.059mmol
l)を加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、酢
酸エチルで抽出し、重曹水、クエン酸水溶液、飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を
留去し、(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカル
ボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-
フェニルプロパノールオキシム-O-アセチル(0.
025g)を得た。

★¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.12(s, 3H), 2.96(m, 2
H), 3.02(m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.87(m, 1H), 5.07(s,
2H), 5.19(m, 1H), 6.41(brd, 1H), 7.06-7.40(m, 15
H), 7.57(d, 1H).

MS (m/e): 488(M⁺+1).

【0116】合成例14. (2S)-2-((S)-ベン
ジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオ
ニルアミノ)-3-フェニルプロパノールエトキシカル
ボニルヒドラゾン

【0117】
【化35】



【0118】合成例1の化合物(0.040g, 0.09
3mmol)のメタノールと水(3:1, 2ml)溶液
に、エトキシカルボニルヒドラジン(0.025g, 0.
22mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。さら
に、エトキシカルボニルヒドラジン(0.012g, 0.
11mmol)とメタノール(0.5ml)を加え、6
時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、水、炭酸ナトリ
ウム、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルで洗浄し、
(2S)-2-((S)-ベンジルオキシカルボニルア
ミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニ
ルプロパノールエトキシカルボニルヒドラゾン(0.0

21g)を得た。

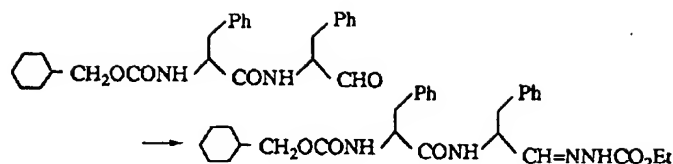
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 2.8
8-3.10(m, 4H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 4.34-4.49(m, 1
H), 4.74(m, 1H), 4.98-5.11(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.6
8(brd, 1H), 7.08(brd, 1H), 7.12-7.38(m, 15H), 9.34
(brs, 1H).

MS (m/e): 517(M⁺+1).

【0119】合成例15. (2S)-2-((S)-シ
クロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニル
プロピオニルアミノ)-3-フェニルプロパノールエト
キシカルボニルヒドラゾン

【0120】

【化36】



【0121】合成例3の化合物(0.040g, 0.092mmol)を用いて合成例14と同様の条件下で反応を行い、(2S)-2-((S)-シクロヘキシルメトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-フェニルプロパノールエトキシカルボニルヒドラゾン(0.009g)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.90(m, 3H), 1.19(m, 4H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 1.68(m, 4H), 2.89(m, 2H), 3.03(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.84(m, 1H), 4.21(q, J=7.1 *

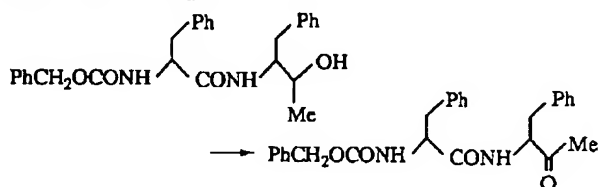
*Hz, 2H), 4.38(m, 1H), 4.74(m, 1H), 5.73(m, 1H), 7.12-7.36(m, 10H), 9.98(brs, 1H).

MS (m/e): 523(M⁺+1).

【0122】合成例16. (3S)-3-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-フェニル-2-オキソブタン

【0123】

【化37】



【0124】(3S)-3-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール(0.020g, 0.04mmol)のジメチルスルホキシド(0.2ml)溶液に、無水酢酸(0.090ml)を加え、室温で25時間攪拌し、エタノール(3ml)を加え、さらに室温で1時間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で単離精製し、(3S)-3-((S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-4-フェニル-2-オキソブタン(0.009g)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 2.03(s, 3H), 2.90-3.09(m, 4H), 4.35-4.46(m, 1H), 4.72(m, 1H), 5.07(s, 2H),

5.23(m, 1H), 6.41(m, 1H), 7.01(m, 2H), 7.10-7.40(m, 13H).

MS (m/e): 445(M⁺+1).

【0125】

【試験例1】チオールプロテアーゼ阻害活性の測定
カテプシンL及びB(カルピオケム社)の阻害活性は文献(Biochemical Journal, 1982, 201, 189.)に記録された方法に準じて測定した。m-カルバイン(カルピオケム社)の阻害活性は文献(Journal of Biological Chemistry, 1984, 256, 12489.)に記録された方法に準じて測定した。その結果を表1に示す。

【0126】

【表5】

表5. チオールプロテアーゼ阻害活性

| ペプチド 誘導体 | 50%酵素阻害濃度(IC ₅₀) (μg/mL) | | |
|-------------|--------------------------------------|---------|--------|
| | m-カルバイン | カテプシンL | カテプシンB |
| 合成例1 | 0.045 | 0.00032 | 0.030 |
| 合成例2 | 0.120 | 0.00056 | 0.055 |
| 合成例3 | 0.100 | 0.00132 | 0.030 |
| 合成例4 | 0.046 | 0.00051 | 0.017 |
| 合成例5 | 0.078 | 0.00220 | 0.072 |
| 合成例6 | 0.060 | 0.00520 | 0.630 |
| 合成例7 | — | 0.045 | 1.030 |
| 合成例8 | — | 0.007 | 0.021 |
| 合成例9 | 0.045 | 0.00044 | 0.010 |

| 33 | | | 34 |
|-------|------|--------|------|
| 合成例10 | 4.50 | 0.0213 | 2.63 |
| 合成例11 | 1.90 | 0.310 | >10 |
| 合成例12 | >100 | 0.490 | >10 |
| 合成例13 | 1.80 | 0.028 | 2.56 |
| 合成例14 | 2.40 | 0.015 | 1.27 |
| 合成例15 | 6.40 | 0.021 | 1.22 |
| 合成例16 | — | 0.180 | >10 |

【0127】

【試験例2】 骨吸収抑制作用

16日鶏胚から頭蓋骨を無菌的に取り出し、PBS(-)で洗浄して完全合成培地、BGJb、1mLを含むプレート(24well)で一日培養した後、 ^{45}Ca (0.5mCi/mL)を含む培地(1mL)の中で2時間放射能標識した。その後、さらに ^{45}Ca を含まない培地中で一日培養した。骨を取り出し、PTH(シグマ社、ヒトPTH1-13)単独あるいは、PTH及び試験化合物を含む培地で3日間培養した後、培液100 μL を取り、骨から放出された ^{45}Ca を液体シンチレーションカウンターで測定した。骨はPBS(-)で2回洗浄し、1M塩酸(1mL)の中に12時間放置した *20

*後、骨の中の残存 ^{45}Ca (100 μL)を液体シンチレーションカウンターで測定した。各試験化合物はDMSOに溶解させ、その5 μL を、PTHはPBS(-)にとかし、その10 μL をそれぞれの培養液に加えた。一頭体の両側の頭蓋骨の内、片方をコントロール、残りを試験群として用いた。一群に用いられた頭蓋骨は4-5個である。培養は空気95%、二酸化炭素5%の雰囲気中37℃で行った。 ^{45}Ca の放出率とその抑制率は下記式より算出した。

【0128】

【数1】

培地中 ^{45}Ca の放射能 X 100 ^{45}Ca 放出率 (%) =培地中 ^{45}Ca の放射能 + 骨残存 ^{45}Ca の放射能

骨吸収抑制 (%) = $[1 - (\text{Cp} - \text{Ct}) / (\text{Cp} - \text{Co})] \times 100$

Cp: PTH添加群の ^{45}Ca 放出率 (%)Ct: PTH+試験化合物 ^{45}Ca 放出率 (%)Co: コントロールの ^{45}Ca 放出率 (%)

【0129】その結果を表2に示す。

【0130】

【表6】表6. 骨吸収阻害活性

ペプチド誘導体

化合物 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 抑制率 (%)

| | | |
|--------|----|-------------|
| 合成例1* | 10 | 42 \pm 9 |
| 合成例2* | 10 | 51 \pm 16 |
| 合成例2* | 50 | 99 \pm 16 |
| 合成例4** | 10 | 51 \pm 35 |
| 合成例7** | 10 | 88 \pm 14 |
| 合成例9** | 10 | 89 \pm 33 |
| 合成例10* | 10 | 37 \pm 1 |

表7. 大腿骨吸収抑制試験結果

| 試験群 | 大腿骨量 (mg/g) | |
|---------------|-------------------|-------------------|
| | 合成例2の生成物 | 合成例10の生成物 |
| A群: 卵巣摘出群 | 1.43 \pm 0.09 | 1.37 \pm 0.11 |
| B群: 擬手術群 | 1.56 \pm 0.07** | 1.72 \pm 0.09** |
| C群: 摘出+化合物投与群 | 1.52 \pm 0.06** | 1.48 \pm 0.03** |

**P<0.05

【0134】以上のように、合成例2で得られたペプチド誘導体は卵巣摘出による骨量減少を約70%抑制し、合成例10で得られたペプチド誘導体は約30%抑制した。

【0135】

【発明の効果】本発明に係る置換ペプチド誘導体はチオールプロテアーゼに強い阻害作用を有することから、各

種のチオールプロテアーゼの異常な活性化による様々な疾患、例えば筋ジストロフィー、筋萎縮症、虚血性疾患（心筋梗塞、脳梗塞）、アルツハイマー病、白内障、種々の炎症性疾患、アレルギー性疾患、劇症肝炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症などに対する治療薬として有用である。また、骨吸収を阻害し、骨粗鬆症の予防薬及び治療薬としてとくに有用である。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-------------------|--------|
| A 6 1 K 31/27 | ACS | | | |
| | ADD | | | |
| | AED | 9455-4C | | |
| (72)発明者 辻 智子 | | | (72)発明者 近藤 聖 | |
| 神奈川県横浜市金沢区能見台6丁目12-2 | | | 神奈川県大和市中央林間5-16-4 | |